Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Re-evaluation Decision Document RRD2001-01

Di-*n*-propyl isocinchomeronate (MGK Repellent 326)

The purpose of this document is to notify registrants, pesticide regulatory officials, and the Canadian public of the status of the re-evaluation of di-*n*-propyl isocinchomeronate (MGK Repellent 326).

Registrants, pesticide regulatory officials, and other interested parties were notified in June 1990, by Announcement Document A90-01, Re-evaluation of Personal Insect Repellents, of the Pesticides Directorate, Agriculture Canada, that such repellents would be re-evaluated under Section 19 of the Pest Control Products (PCP) Regulations. The registrants of personal insect repellent products were asked to submit, within 6 months, indices to all known toxicology and efficacy studies on their products and copies for re-evaluation of any of the studies that had not already been submitted.

Eight active ingredients were named in Announcement Document A90-01, but only one is considered in this report, namely MGK Repellent 326 (di-*n*-propyl isocinchomeronate) as used in personal insect repellents (the other uses of MGK Repellent 326, in insecticide products, are not currently under re-evaluation). Of the seven other active ingredients named in the announcement, three (citronyl, dimethyl phthalate, and ethyl hexanediol) are no longer registered, two (oil of citronella and oil of lavender) are still used in registered personal repellents and are being re-evaluated separately, and the re-evaluation of *N,N*-diethyl-meta-toluamide (DEET) and MGK Synergist 264 (*n*-octyl bicycloheptene dicarboxamide) is completed and will be discussed in separate documents.

(publié aussi en français) **December 12, 2001**

This document is published by the Submission Coordination and Documentation Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

ISBN: 0-662-31453-0
Catalogue number: H113-12/2001-1E

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada 2001

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Risk Assessment

There are no personal insect repellents registered for use in Canada that contain MGK Repellent 326 alone. All of the products also contain DEET insect repellent and MGK Synergist 264. The registrant for the technical-grade active ingredient is McLaughlin, Gormley, King Company.

During the course of the re-evaluation, additional toxicology data for MGK 326 were requested by the Pest Management Regulatory Agency (PMRA) and, although such data currently exist and have been provided to other regulatory agencies, McLaughlin, Gormley, King Company communicated to the PMRA that they would not be providing the additional data. In addition, McLaughlin, Gormley, King Company notified their customers of the decision not to invest further in this compound for Canadian registration, indicating that "the sales of this product do not warrant the expense of additional data submission." This is interpreted as an indication that the registrant does not support continued registration of this product in Canada.

Since toxicity data were not provided for MGK 326, an updated risk assessment under the Re-evaluation Program was not completed for this active ingredient.

Efficacy Assessment of Mixtures of DEET, MGK Repellent 326, and MGK Synergist 264

As stated in Announcement Document A90-01, Re-evaluation of Personal Insect Repellents, one of the six factors in the decision to re-evaluate personal insect repellents was that "There is some uncertainty that all registered products are efficacious for the pests, uses and protection times claimed." This led to the call for efficacy data and to a literature survey carried out by the PMRA.

Most of the efficacy data reviewed as a part of the re-evaluation of all of the personal insect repellents were gathered by treating the forearms or lower legs of test subjects with standard dosages of the repellent and exposing the treated areas continuously or intermittently to unfed insects in a cage or to biting populations in the field. The usual index of efficacy has been the complete protection time (CPT), which is defined as the time from application of the repellent to the first *confirmed* bite (a bite followed by another within 30 min). This is an appropriate index for end-use products because most users want *complete* protection rather than partial protection for a longer period.

Most laboratory tests used the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* (L.), or the stable fly, *Stomoxys calcitrans* (L.), reared under standard conditions and uniform in age and nutritional state. The repellents were applied at standardized dosages to human forearms, which were exposed to mosquitoes or stable flies in test cage for a few minutes at 30-min intervals until bites were received at two consecutive exposures. The CPT was the time between treatment and the first confirmed bite.

In field tests against mosquitoes and other biting flies, the test surfaces were the bare forearms of each subject, from wrist to elbow, or the legs from ankle to knee, depending on the attack behaviour of the insects concerned.

In Table 1, the mean CPT values for mixtures of DEET, MGK Repellent 326, and MGK Synergist 264 against mosquitoes in one laboratory study and one field study at Ste.-Anne-de-Bellevue, Quebec, are compared with expected CPT values for solutions of DEET alone, at concentrations equivalent to DEET plus all the other actives combined in the mixtures and to the DEET only in the mixtures.

CPT values for 20% DEET + 4% MGK 264 against mosquitoes were shorter than those calculated for 24% and 20% DEET alone. Mixtures of DEET + MGK 326 + MGK 264 generally remained effective against mosquitoes for about as long as would be expected for equivalent concentrations of DEET alone. The products tested do not cover the full range of concentrations of actives in currently registered products, and there are not enough data to perform regression analyses or derive expected CPT values for the mixtures against mosquitoes.

No data were found to support the label claims of efficacy of these mixtures against other pests (black flies, biting midges, deer flies, stable flies, fleas, chiggers, and ticks).

Table 1 Complete protection times (CPTs) for mixtures of DEET with other active ingredients compared with those for equivalent dosages of DEET alone

	CPT (min)		
		Expected*	
Mixture	**Measured**	**DEET plus all other actives**	**DEET only**
Laboratory study, mosquitoes, *Aedes aegypti* (L.)			
11% DEET + 1% MGK 326 + 2% MGK 264	250	265	228
Field study, mosquitoes, *Aedes* spp.			
20% DEET + 4% MGK 264	247	346	319
7% DEET + 2% MGK 326 + 1% MGK 264	214	214	160
11% DEET + 1% MGK 326 + 2% MGK 264	277	265	228
25% DEET + 5% MGK 326 + 2% MGK 264	371	390	352

Conclusions

The PMRA has concluded that there is insufficient justification to maintain registration of mixtures of MGK 326 with DEET and MGK 264. The PMRA was unable to complete an updated risk assessment for this active ingredient. In addition, the data available do not show any consistent or significant gain in CPT against mosquitoes for the products with DEET +

MGK 326 + MGK 264 compared with DEET alone at equivalent concentrations. Since the only reason to add MGK Repellent 326 and MGK Synergist 264 would be to increase efficacy, there is no justification for continued registration of these products based on the efficacy evaluation.

Regulatory Decision

In light of the conclusions outlined above, the registrant (McLaughlin, Gormley, King Company) of technical-grade MGK Repellent 326, and the manufacturing concentrates containing them, has discontinued sale and distribution of the technical active ingredient and the manufacturing concentrates for use in personal insect repellents, pursuant to Section 16 of the PCP Regulations.

The PMRA has notified registrants of end-use products of this decision and anticipates that registrants will request a voluntary discontinuation of the sales of their products containing MGK 326 for use in personal insect repellents, pursuant to Section 16 of the PCP Regulations. The effect of voluntary discontinuation would be that product could no longer be sold by registrants effective August 31, 2002. Under authority of Section 16 of the PCP Regulations, distribution and sale of product by other than the registrant would be permitted until December 31, 2002. Voluntary discontinuation of sales by a registrant is an alternative to the taking of action against the registration as a means of terminating the marketing of a product.

The decisions outlined in this Decision Document conclude the re-evaluation by the PMRA of the use of MGK Repellent 326 in personal insect repellent products.

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Décision de réévaluation RRD2001-01

Isocinchoméronate de di-*n*-propyle (MGK Repellent 326)

L'objet du présent document est d'informer les titulaires, les responsables de la réglementation des pesticides et la population canadienne de l'état des travaux de réévaluation de l'isocinchoméronate de di-*n*-propyle (MGK Repellent 326).

Les titulaires, les responsables de la réglementation des pesticides et les autres parties intéressées ont été avisés en juin 1990, par l'Avis A90-01, *Réévaluation des insectifuges corporels*, de la Direction des pesticides, d'Agriculture Canada, que ces insectifuges seraient réévalués conformément à l'article 19 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA). Les titulaires d'homologation de ces produits ont été invités à présenter dans les 6 mois les références à toutes les études portant sur la toxicologie et l'efficacité de leurs produits, ainsi que des exemplaires, à des fins de réévaluation, de toutes les études qui n'auraient pas été soumises précédemment.

Huit matières actives étaient mentionnées dans l'avis A90-01, mais il est question d'une seule d'entre elles dans ce rapport, le MGK Repellent 326 (l'isocinchoméronate de di-*n*-propyle), tel qu'utilisé dans les insectifuges corporels (les autres utilisations du MGK Repellent 326 dans les produits insecticides ne font pas actuellement l'objet d'une réévaluation). Des sept autres matières actives mentionnées dans l'avis, trois (citronyle, phtalate de diméthyle et éthylhexanediol) ne sont plus homologuées, deux (huile de citronelle et huile de lavande) sont encore employées dans des insectifuges corporels homologués et font l'objet d'une réévaluation séparée, et enfin la réévaluation de N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET) et du MGK Synergis 264 (*n*-octylbicycloheptènedicarboximide) est terminée et sera examinée dans des documents distincts.

(also available in English) **Le 12 décembre 2001**

Ce document est publié par la Division de la documentation et de la coordination des demandes d'homologation, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN: 0-662-86572-3
Numéro de catalogue : H113-12/2001-1F

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représenté par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2001

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Évaluation du risque

Actuellement, aucun insectifuge corporel renfermant seulement du MGK Repellent 326 n'est homologué au Canada. Tous les produits contiennent également l'insectifuge DEET et du MGK Synergist 264. Le titulaire de la matière active de qualité technique est McLaughlin, Gormley, King Company.

Lors du processus de réévaluation, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a demandé des données additionnelles de toxicité pour le MGK 326 et, bien que ces données existent et aient été fournies à d'autres organismes de réglementation, la compagnie McLaughlin, Gormley, King Company a informé l'ARLA qu'elle ne communiquerait pas ces données additionnelles. De plus, la même compagnie a fait part à ses clients de sa décision de mettre fin à tout investissement dans ce composé aux fins de l'homologation canadienne, en précisant que « les ventes de ce produit ne justifient pas les dépenses pour la fourniture de données additionnelles ». Cela est interprété comme un indice montrant que le titulaire ne tient pas à une homologation permanente de ce produit au Canada.

Étant donné que les données de toxicité pour le MGK 326 n'ont pas été fournies, on n'a pas parachevé la mise à jour de l'évaluation du risque associé à cette matière active dans le cadre du programme de réévaluation.

Évaluation de l'efficacité des mélanges de DEET, MGK Repellent 326 et MGK Synergist 264

Comme on l'a dit dans l'avis A90-01, *Réévaluation des insectifuges corporels*, l'un des six facteurs dans la décision de réévaluation des insectifuges corporels était l'existence « d'une incertitude concernant l'efficacité alléguée de tous les produits homologués quant aux organismes repoussés, aux utilisations et à la durée de la protection mentionnée ». Cela a conduit à un appel de données sur l'efficacité des produits et à un dépouillement bibliographique par l'ARLA.

La majeure partie des données sur l'efficacité examinées provient de l'application de doses standards d'insectifuge sur l'avant-bras ou le bas des jambes, et de l'exposition continuelle ou intermittente des surfaces traitées à des insectes en cage privés de repas sanguin ou à des populations d'insectes piqueurs en liberté. La durée de protection totale (DPT) est l'indice d'efficacité le plus courant. La DPT est égale à l'intervalle entre l'application de l'insectifuge et la première morsure *confirmée* (une morsure suivie d'une autre dans les 30 min). Cela constitue un indice approprié pour les PC parce que la plupart des utilisateurs souhaitent une protection complète, plutôt que partielle, pendant une période prolongée.

Pour la plupart des essais au laboratoire, les chercheurs ont utilisé le moustique de la fièvre jaune, *Aedes aegypti* (L.), ou la mouche piquante des étables, *Stomoxys calcitrans* (L.), élevés dans des conditions uniformes, du même âge et dans le même état nutritif. Les insectifuges ont été appliqués en doses standards sur l'avant-bras de personnes introduit dans une enceinte pour être exposé à des moustiques ou à des mouches piquantes des étables pendant quelques minutes à des intervalles de 30 min, jusqu'à ce que le volontaire se soit fait mordre au cours de deux

périodes consécutives d'exposition. La DPT est égale à l'intervalle entre le traitement et la première morsure confirmée.

Lors des essais au champ avec les moustiques et d'autres mouches piquantes, l'avant-bras dénudé des volontaires, du poignet au coude, ou la jambe, de la cheville au genou, selon le comportement d'attaque des insectes, constituaient la surface exposée.

Dans le Tableau 1, on compare les valeurs moyennes DPT obtenues à l'aide des mélanges de DEET, de MGK Repellent 326 et de MGK Synergist 264 contre des moustiques dans une étude en laboratoire et une étude sur le terrain à Sainte-Anne-de-Bellevue (Québec) et les valeurs DPT prévues pour les solutions de DEET seul, à des concentrations équivalant au DEET plus toutes les autres matières actives combinés dans les mélanges et au DEET seul dans les mélanges.

Les DPT contre les moustiques à l'aide du mélange à 20 % DEET + 4 % MGK 264 étaient moins longues que celles calculées pour les mélanges à 24 % et 20 % de DEET utilisé seul. Les mélanges de DEET + MGK 326 + MGK 264 restaient généralement efficaces contre les moustiques aussi longtemps que les mélanges avec des concentrations équivalentes de DEET seul. Les produits expérimentés ne couvrent pas toute la plage des concentrations de matières actives présentes dans les produits actuellement homologués, et on ne possède pas assez de données pour effectuer des analyses par régression ou dériver les DPT probables contre les moustiques à l'aide des mélanges.

Il n'y avait aucune donnée justifiant les allégations d'efficacité de ces mélanges contre d'autres organismes nuisibles (mouches noires, brûlots, taons, mouches piquantes des étables, puces, aoûtats et tiques).

Tableau 1 Durées de protection totale (DPT) avec les mélanges de DEET avec d'autres matières actives, comparativement aux DPT avec des doses équivalentes de DEET seul

	DPT (min)		
		Prévu*	
Mélange	**Mesuré**	**DEET plus toutes les autres matières actives**	**DEET seul**
Moustiques, *Aedes aegypti* (laboratoire)			
11% DEET + 1% MGK 326 + 2% MGK 264	250	265	228
Moustiques, *Aedes* spp. (terrain)			
20% DEET + 4% MGK 264	247	346	319
7% DEET + 2% MGK 326 + 1% MGK 264	214	214	160
11% DEET + 1% MGK 326 + 2% MGK 264	277	265	228
25% DEET + 5% MGK 326 + 2% MGK 264	371	390	352

Conclusions

L'ARLA en est arrivé à la conclusion qu'on ne dispose pas d'une justification suffisante pour maintenir l'homologation des mélanges de MGK 326 avec le DEET et de DEET avec le MGK 264. L'ARLA n'a pas été en mesure de parachever la mise à jour de l'évaluation du risque pour cette matière active. De plus, les données disponibles ne révèlent aucun gain sensible ou significatif dans la DPT contre les moustiques à l'aide des produits avec DEET + MGK 326 + MGK 264, comparativement au DEET seul à des concentrations équivalentes. Étant donné que la seule raison d'ajouter le MGK Repellent 326 et le MGK Synergist 264 serait d'augmenter l'efficacité, rien ne justifie l'homologation permanente de ces produits, fondée sur l'évaluation de l'efficacité.

Décision réglementaire

À la lumière des conclusions ci-dessous, le titulaire de l'homologation (McLaughlin, Gormley, King Company) du MGK Repellent 326 de qualité technique et des concentrés de fabrication qui en renferment, a cessé la vente et la distribution de la matière active de qualité technique et des concentrés de fabrication pour insectifuges corporels, conformément à l'article 16 du RPA.

L'ARLA a avisé les titulaires d'homologation de préparations commerciales au sujet de cette décision et elle anticipe qu'ils demanderont de cesser volontairement la vente de leurs produits

contenant du MGK 326 pour utilisation dans les insectifuges corporels, conformément à l'article 16 du RPA. En cessant volontairement ses ventes, le titulaire d'homologation ne pourra plus vendre ce produit après le 31 août 2002. En vertu de l'article 16 du RPA, la distribution et la vente du produit par d'autres que le titulaire seraient permises jusqu'au 31 décembre 2002. La cessation volontaire des ventes par le titulaire, en mettant fin à la commercialisation d'un produit, évite d'avoir à prendre des mesures contre l'homologation.

Les décisions spécifiées dans le présent document mettent un point final à la réévaluation par l'ARLA de l'utilisation du MGK Repellent 326 dans les insectifuges corporels.